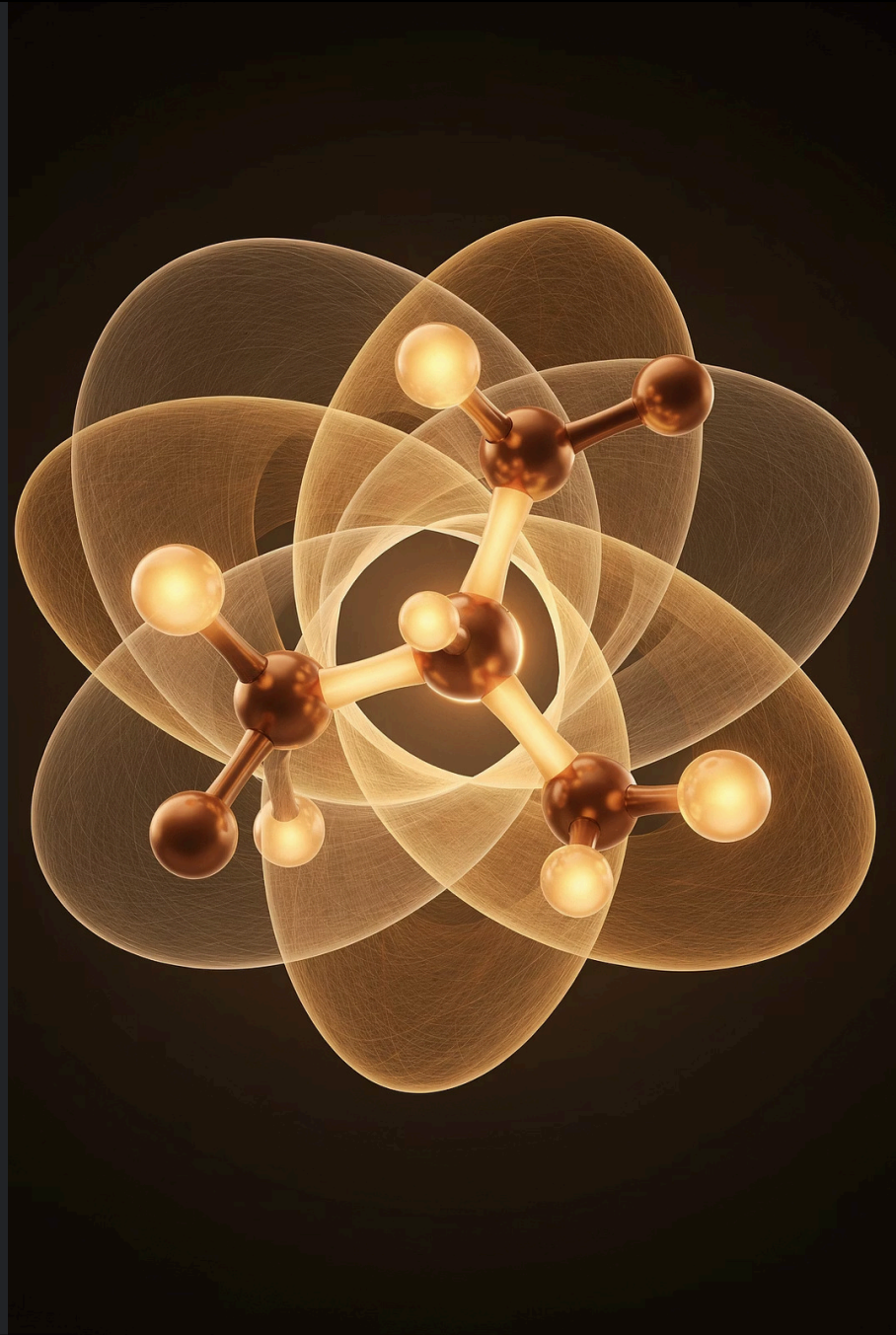
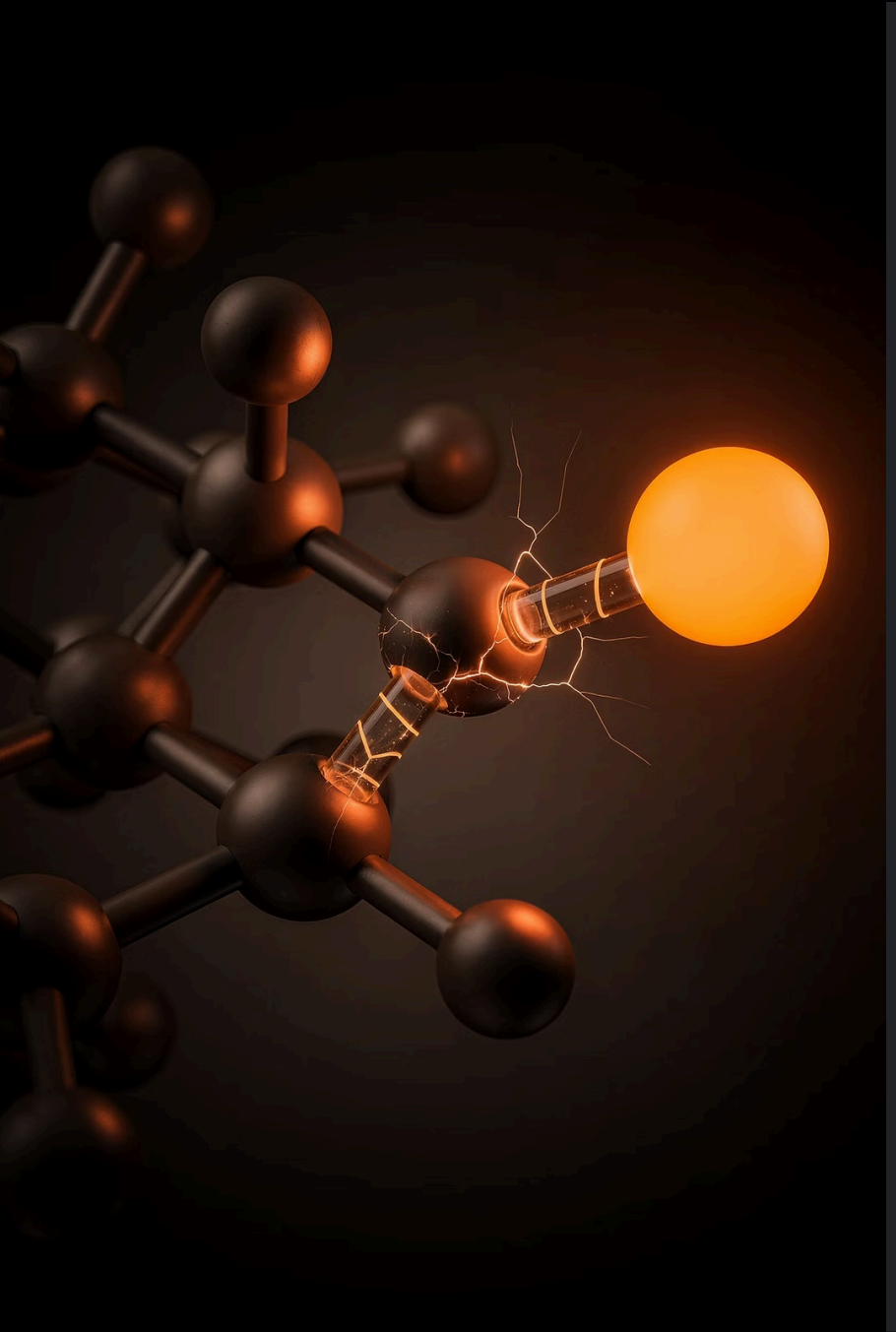
Fonksiyonel Grupların Dönüşümü: Tosilasyon ve Alkil Halojenür Sentezi

Ders Sunumu

Teradigma





Neden Doğrudan Dönüşüm Mümkün Değil?

Alkollerdeki hidroksil (–OH) grubu, karbon atomuna güçlü bir sigma bağı ile bağlıdır

Termodinamik Engel

OH grubunun ayrılması, hidroksit iyonunun (OH^-) yüksek bazikliği nedeniyle termodinamik açıdan elverişsizdir

pKa Karşılaştırması

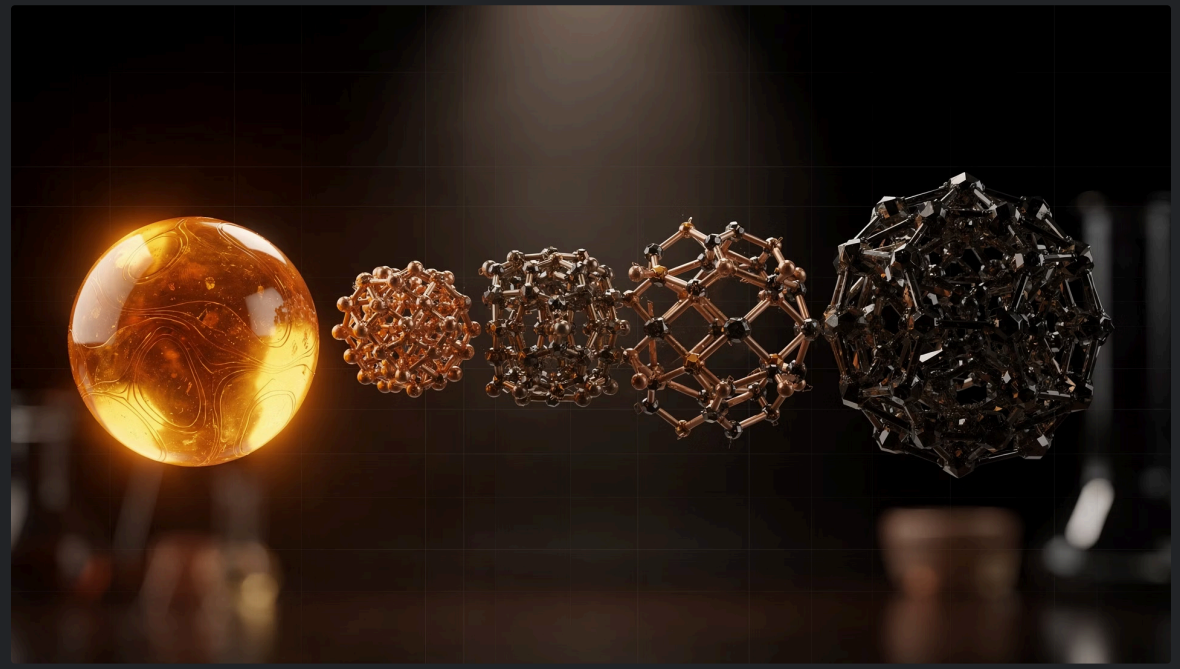
Konjuge asit olan suyun (H_2O) pKa değeri yaklaşık 15.7'dir — iyi ayrılan grupların pKa değerleri ise sıfırın altındadır

Fiziksel Gerçeklik

Bu fiziksel gerçeklik, alkollerin doğrudan halojenürlerle reaksiyona girmesini engeller

Aktivasyon Zorunluluğu

Hidroksil grubunun "kötü bir ayrılan grup" olduğu bilinmektedir; aşılması gereken bu engel, yapısal bir dönüşüm gerektirir



Çözüm

OH grubunun, ayrıldığında kararlı bir anyon oluşturacak bir yapıya dönüştürülmesi

Tosilasyon

p-toluensülfonil klorür (TsCl) ile alkil tosilat (R–OTs) oluşturulması

Stereokimyasal Kontrol

Tosilasyon, hem reaksiyonu mümkün kılar hem de stereokimyasal bütünlüğü korur ya da kontrollü biçimde değiştirir

Tosilasyon: Adım 1 — Nükleofilik Saldırı

Reaksiyon genellikle piridin (C_5H_5N) veya trietilamin (Et_3N) gibi bir bazın varlığında gerçekleştirilir

Oksijen Nükleofili

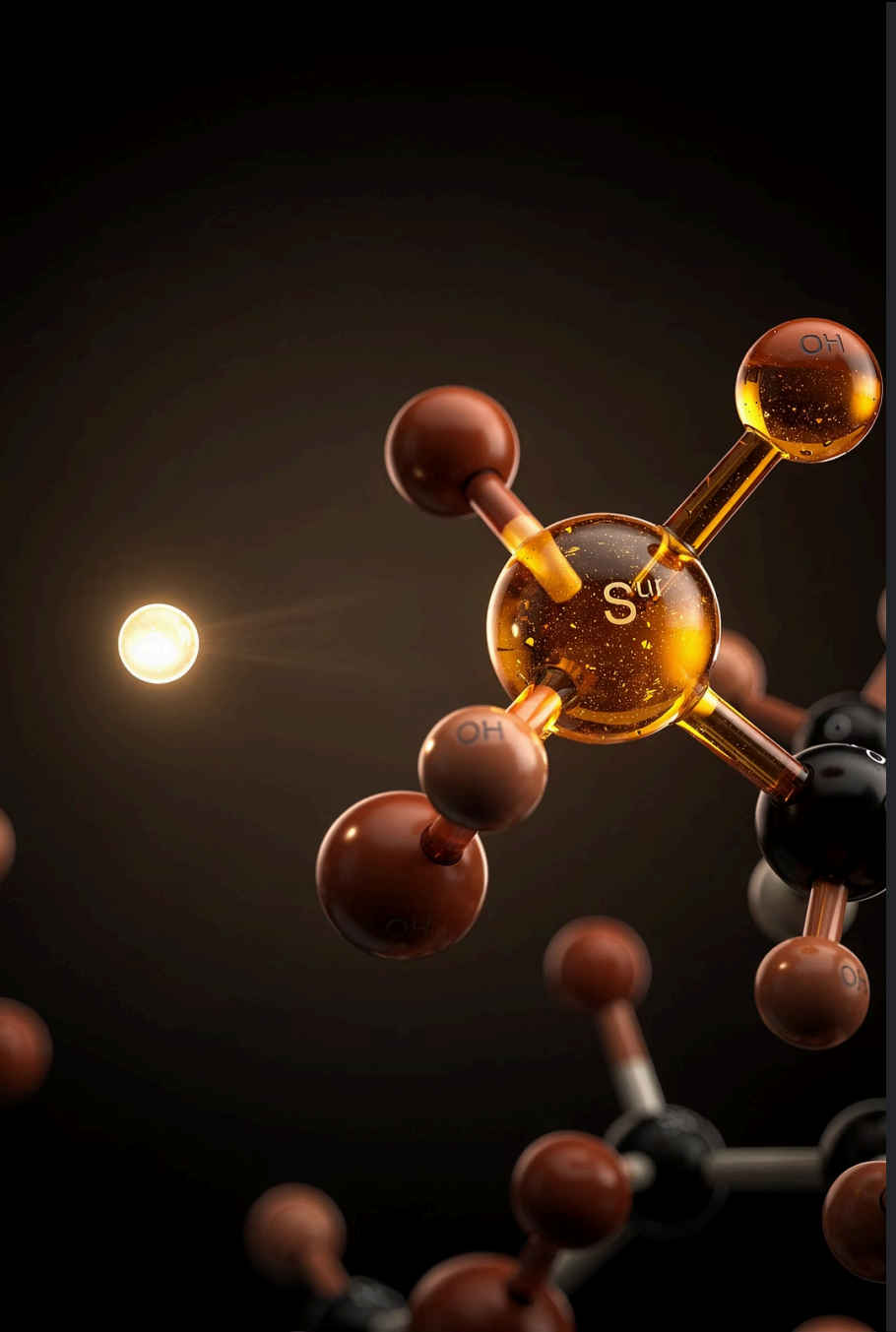
Alkol molekülündeki oksijen atomu, ortaklanmamış elektron çiftini kullanarak TsCl'deki elektrofilik kükürt (S) atomuna saldırır

Elektrofilik Kükürt

Kükürt, bağlı iki oksijen ve bir klor atomunun elektronegatifliği nedeniyle güçlü bir pozitif yük yoğunluğu taşır

Elektron Akışı

Bu etkileşim, atomlar arasındaki elektron akışının hassas bir koreografisini sergiler



Tosilasyon: Adım 2 ve 3 — Klorun Ayrılması ve Deprotonasyon

01

Klorun Ayrılması

Kükürt etrafında oluşan geçiş hali sonrasında klorür iyonu (Cl^-) yapıdan ayrılır; klorun iyi bir ayrılan grup olması bu basamağı kolaylaştırır

02

Deprotonasyon

Ortamdaki baz (piridin), alkol oksijeni üzerinde oluşan pozitif yükü dengelemek için bir proton (H^+) koparır

03

Ürünler

Sonuç: nötr bir sülfonat esteri (tosilat) ve piridinyum klorür tuzu

Tosilasyonun Stereokimyasal Sonucu

Tosilasyon sürecinin en kritik özelliği, reaksiyonun karbon atomu üzerinden değil, **oksijen** atomu üzerinden yürümesidir

Alkolün C–O bağı hiçbir aşamada kırılmaz

Kiral Alkol Örneği

Başlangıç maddesi kiral bir alkol ise (örn. (R)-2-bütanol), oluşan tosilatın stereokimyası korunur (retention)

Hayati Araç

Bu özellik, moleküler inşada stereokimyasal kontrolü sağlamak için hayati bir araç olarak değerlendirilmektedir

Tosilat: Mükemmel Bir Ayrılan Grup

Tosilat anyonu (TsO^-), p-toluensülfonik asidin konjuge bazıdır; bu asidin pKa değeri yaklaşık -2.8'dir

Rezonans Delokalizasyonu

Negatif yük, rezonans aracılığıyla üç oksijen atomu ve aromatik halka üzerinde delokalize edilmiştir

Bağ Uzunlukları

Sülfonat grubundaki S–O bağ uzunlukları, tek ve çift bağ arasında bir değerde olup üç oksijen arasında neredeyse eşit dağılmaktadır

Termodinamik Teşvik

Bu delokalizasyon enerjisi, anyonun oluşumunu termodinamik olarak teşvik eder

SN2 Reaksiyonu: Arka Yüz Saldırısı

Tosilat grubu oluşturulduktan sonra halojenür kaynağı (NaBr, NaI vb.) ile SN2 mekanizması üzerinden reaksiyon ilerler

180 Derece Yaklaşım

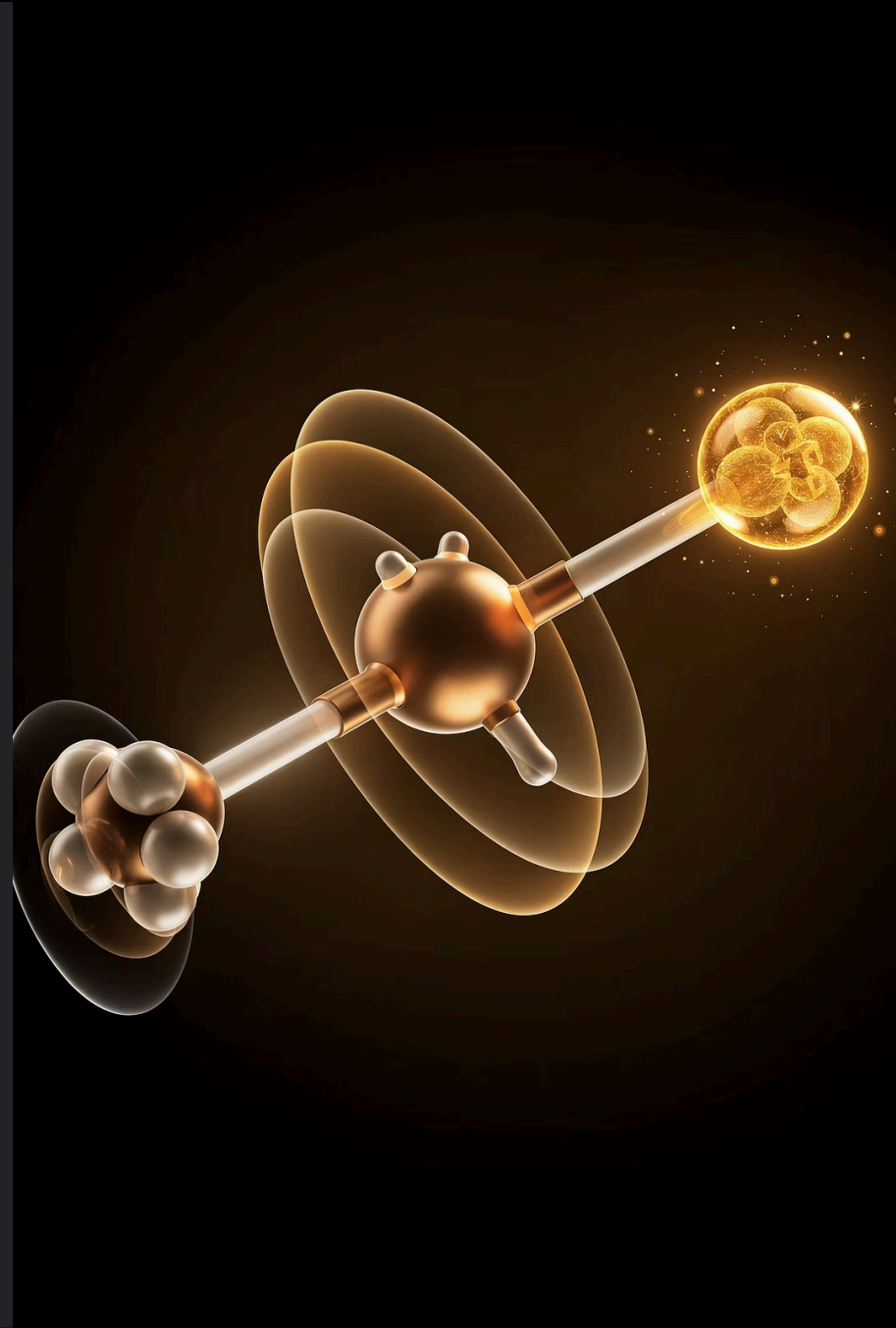
Halojenür nükleofili (X^-), tosilat grubunun bulunduğu karbona, ayrılan grubun tam zıt yönünden (180 derece) yaklaşır

HOMO–LUMO Etkileşimi

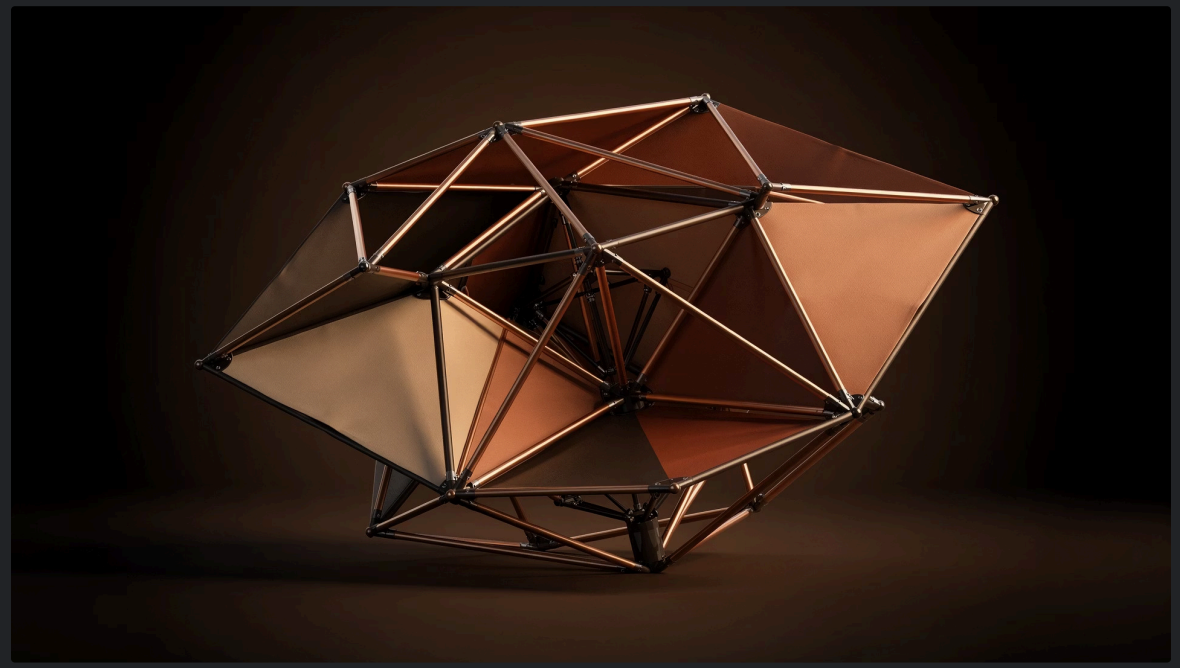
Bu geometri, nükleofilin dolu orbitallerinin (HOMO) ile C–OTs bağının boş karşıt bağ orbitalinin (LUMO) arasındaki etkileşimin en verimli olduğu düzenlemedir

Eş Zamanlı Mekanizma

Bağ oluşumu ve bağ kırılması eş zamanlı gerçekleşir; karbon geçici olarak düzlemsel bir yapıya bürünür



Walden Devrilmesi ve Net Stereokimyasal Sonuç



01

Walden Devrilmesi

Tosilat grubu ayrılırken halojenür karbona bağlanır; karbona bağlı diğer gruplar rüzgarda ters dönen bir şemsiye gibi yön değiştirir

02

İki Aşamanın Birleşimi

Tosilasyon aşamasında stereokimya korunur; SN2 aşamasında tersine döner

03

Net Sonuç

Başlangıçtaki (R)-alkolden (S)-alkil halojenür elde edilir — **konfigürasyonun inversiyonu**

Kinetik ve Çözücü Etkisi

SN2 reaksiyonunun hızı, Rate = k[X^-] denklemi ile ifade edilen bimoleküler bir kinetik sergilemektedir

Bimoleküler Kinetik

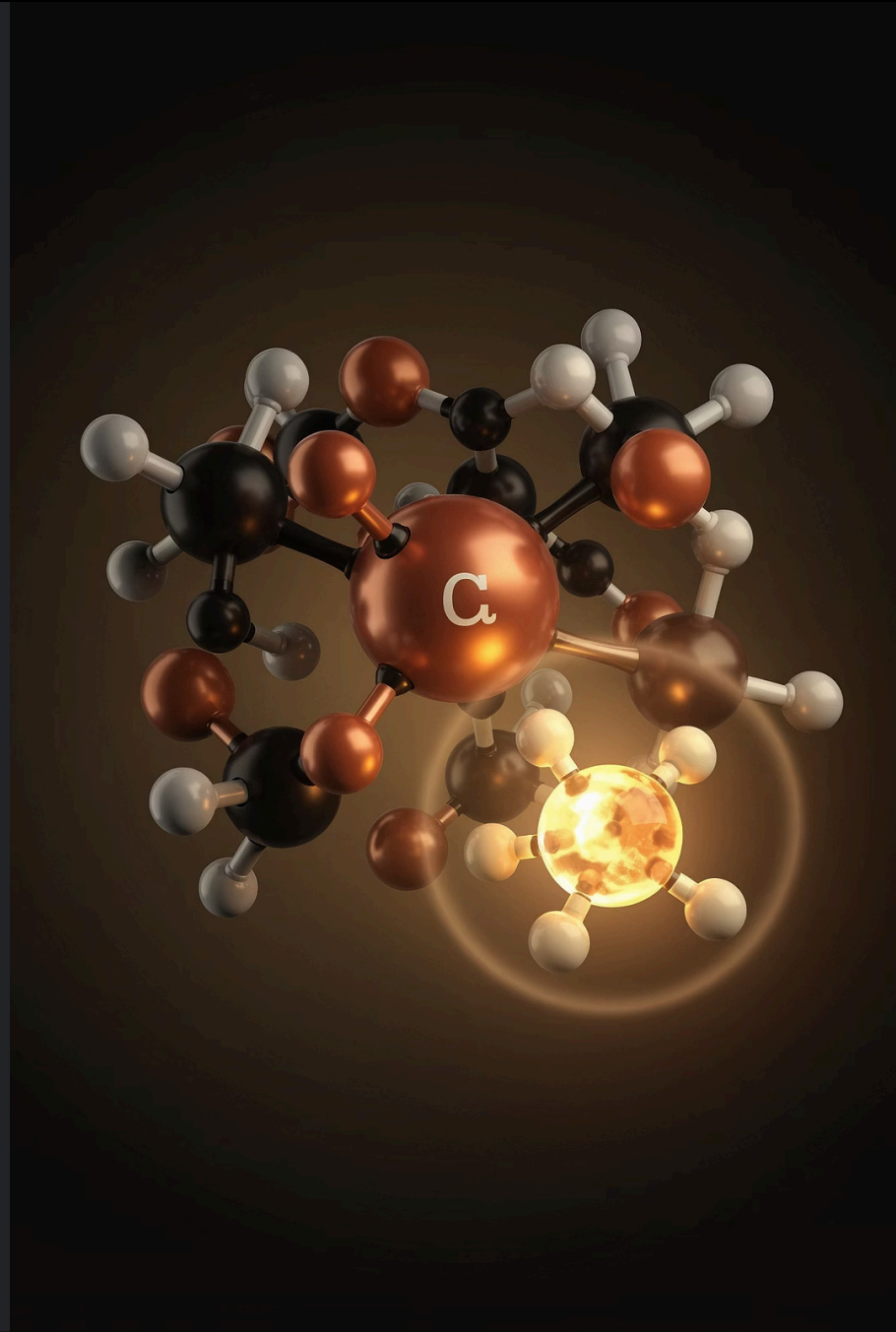
Hem tosilatın hem de nükleofilin derişimi belirleyicidir

Polar Aprotik Çözücüler

DMSO, DMF, Aseton — katyonları (Na^+ gibi) solvatize ederken anyonları (X^-) "çıplak" ve daha reaktif bırakır

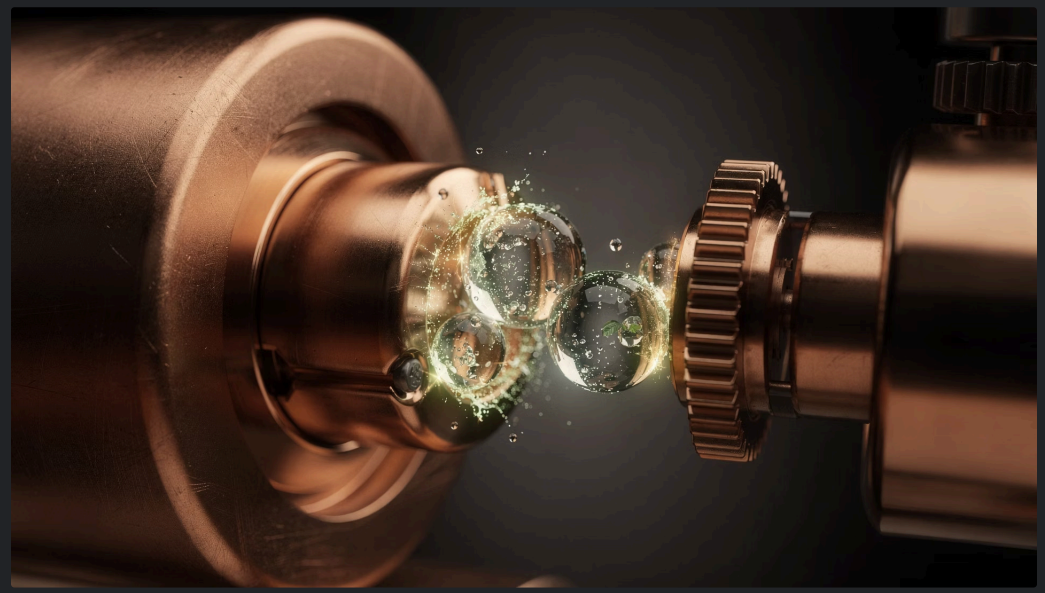
Dipol Etkisi

Çözücü moleküllerinin dipol momentleri ile iyonlar arasındaki etkileşimin sentetik kimyaya bilinçli bir uygulamasıdır



Yeşil Kimya: Sulu Ortam ve Mekanokimya

Geleneksel tosilasyonda kullanılan piridin ve diklorometan gibi çözücülerin toksikliği, araştırmacıları alternatif ortamlara yöneltmiştir



Sulu Ortam (2024, Bleus vd.)

Sulu sodyum tosilat (NaTos) çözeltileri hidrotropik ortam olarak kullanılmış; reaksiyon yan ürünü NaTos sonraki döngülerde yeniden kullanılmıştır

Mekanokimya (2024, Langerreiter vd.)

Çözücü içermeyen "bilyeli öğütme" (ball-milling) tekniği ile selüloz nanokristallerinin kristal yapısı bozulmadan tosilatlanması sağlanmıştır

Derin Ötektik Çözücüler (DES)

Düşük uçuculukları ve biyolojik olarak parçalanabilirlikleriyle uçucu organik bileşiklere (VOC) karşı bir alternatif sunmaktadır

Katalitik İlerlemeler: Seçicilik ve Regioselektivite

Çoklu hidroksil grubu içeren moleküllerde (polioller) belirli bir OH grubunun seçici tosilatlanması, sentetik kimyanın kritik zorluklarından biridir

Diarilborinik Asit Katalizörleri

1,2- ve 1,3-dioller üzerinde regioselektivite sağlamakta; toksik kalay bileşiklerinin kullanımını ortadan kaldırmaktadır

$ZrCl_4$ ve Silika Klorür

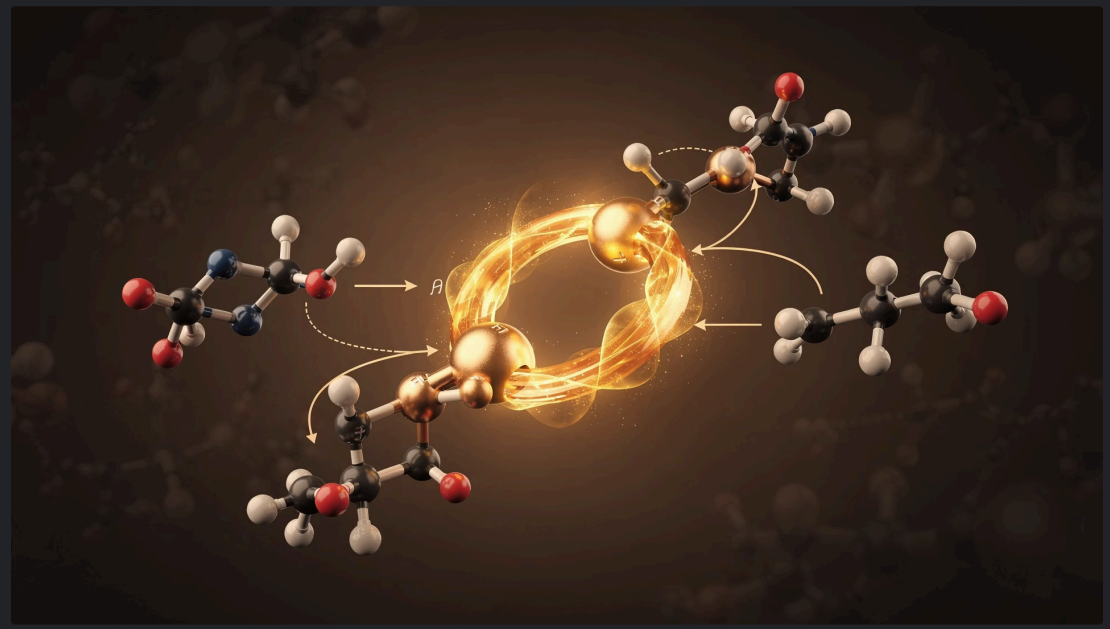
Bazı katalitik sistemlerin sterik açıdan daha engelli ikincil alkolleri birincil alkollere tercih edecek şekilde (kemoselektif) reaksiyona soktuğu gözlemlenmiştir

$B(C_6F_5)_3$ Katalizörleri (2025)

Birincil alkil tosilatların seçici olarak alkanlara indirgenebildiği gösterilmiştir

N-Tosilhidrazonlar: Tosil Grubunun Genişletilmiş Kullanımı

Tosil grubunun kullanım alanı alkil halojenür sentezinin çok ötesine geçmektedir



Karben Öncüsü

N-tosilhidrazonlar, geçiş metali katalizli (Pd, Cu vb.) çapraz kenetlenme reaksiyonlarında karben öncüsü olarak tasarlanmıştır

Güvenli Alternatif (2015–2025)

Bu bileşiklerin kararsız diazo bileşiklerine kıyasla daha güvenli alternatifler olduğunu belgeleyen kapsamlı bir derleme mevcuttur

Yeni Ufuklar

C–C ve C-heteroatom bağlarının inşasında, karmaşık halkalı yapıların sentezine yeni ufuklar açılmaktadır

Orbital Geometrisindeki Hassas Ayar

SN2 reaksiyonunun gerçekleşebilmesi için nükleofilin ayrılan gruba tam 180 derece açı ile yaklaşması zorunluluğu, tesadüfi bir durum olarak değerlendirilemez

Geometrik Zorunluluk

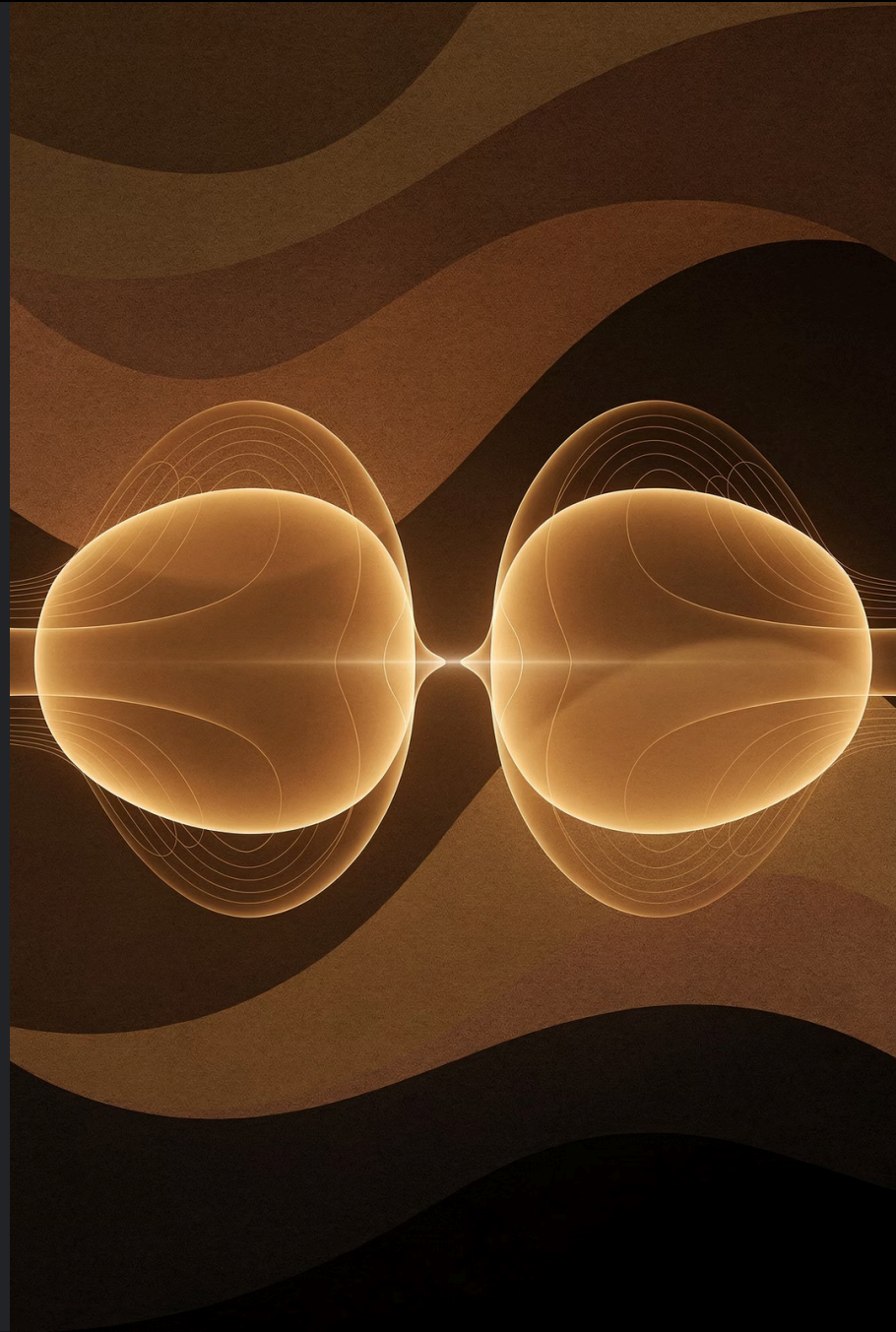
Karbon atomunun orbital geometrisi ve elektron bulutları arasındaki elektrostatik itme kuvvetleri, bu reaksiyonun yalnızca belirli bir "yol" üzerinden ilerlemesine izin verecek biçimde tanzim edilmiştir

Hayati Önemi

Bu geometrik zorunluluk olmasaydı, biyolojik sistemler ve sentetik kimya için hayati olan yer değiştirme reaksiyonları gerçekleşemezdi

Hassas Nizam

Maddenin bu yapısal özelliği, atomların tabi kılındığı hassas nizamın bir yansımasıdır



Rezonans Kararlılığı ve Enerji Dengesi

Tosilat anyonunun istikrarı, kuantum mekaniksel delokalizasyona dayanmaktadır

Hassas Denge

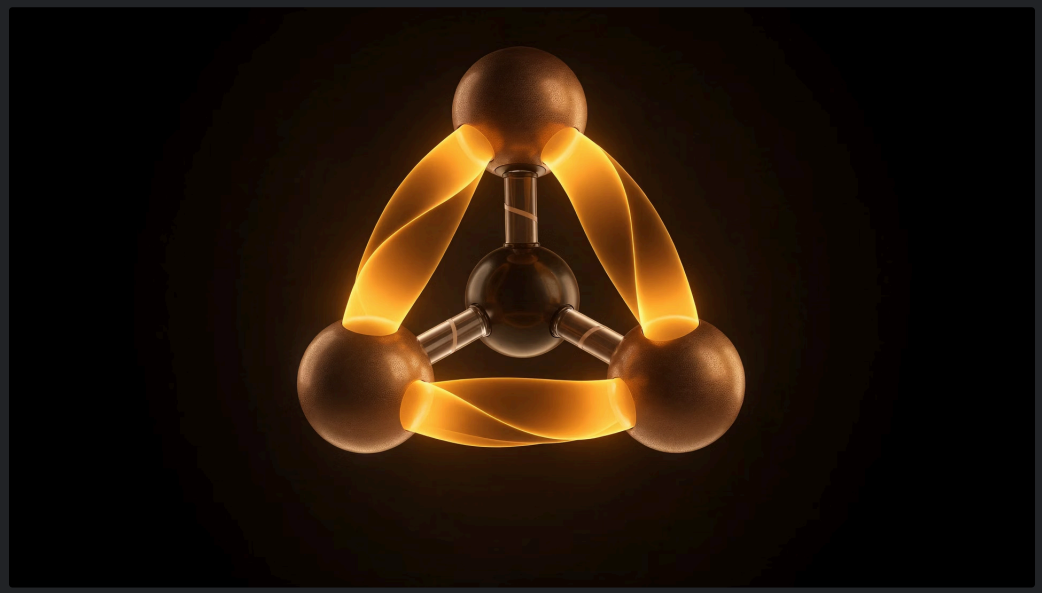
Kükürt ve oksijen atomlarının elektronegatifliklerinin ve bağ uzunluklarının dengesi son derece hassas biçimde kurulmuştur: C–O bağı ne kendiliğinden kopacak kadar zayıf, ne de reaksiyonu imkânsız kılacak kadar güçlüdür

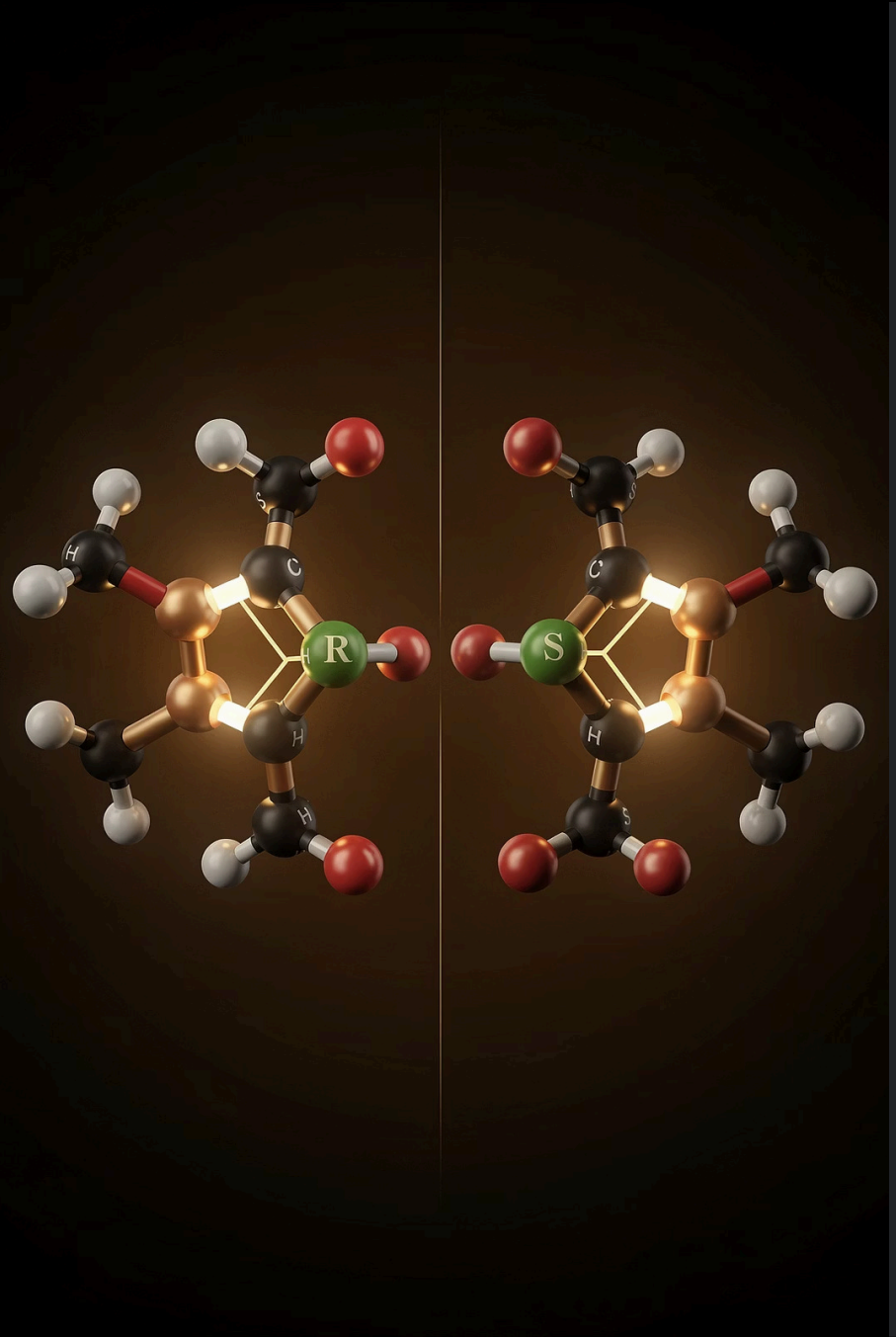
Bağ Açıları

Kristal yapılarındaki O–S–O bağ açılarının ideal tetrahedral açıdan (109.5°) sapmaları, elektron itme kuvvetlerinin dengelendiği en kararlı geometriyi işaret eder

Optimal Denge

Bu bağ enerjisi aralığı, biyolojik ve kimyasal sentezlerin gerçekleşebilmesi için optimal düzeyde ayarlanmış bir dengedir





Stereokimyasal Güvenilirlik: Tesadüfün Ötesinde Bir Düzen

Walden devrilmesinin öngörülebilirliği, maddenin kaotik değil, anlaşılabilir ve sabit yasalara tabi olduğunu göstermektedir

Güvenilir Dönüşüm

(R)-enantiomerinden yola çıkıldığında (S)-ürününün güvenilir biçimde elde edilmesi, kiral ilaçların ve biyomoleküllerin inşa edilmesine olanak tanır

Yönlendirilebilirlik

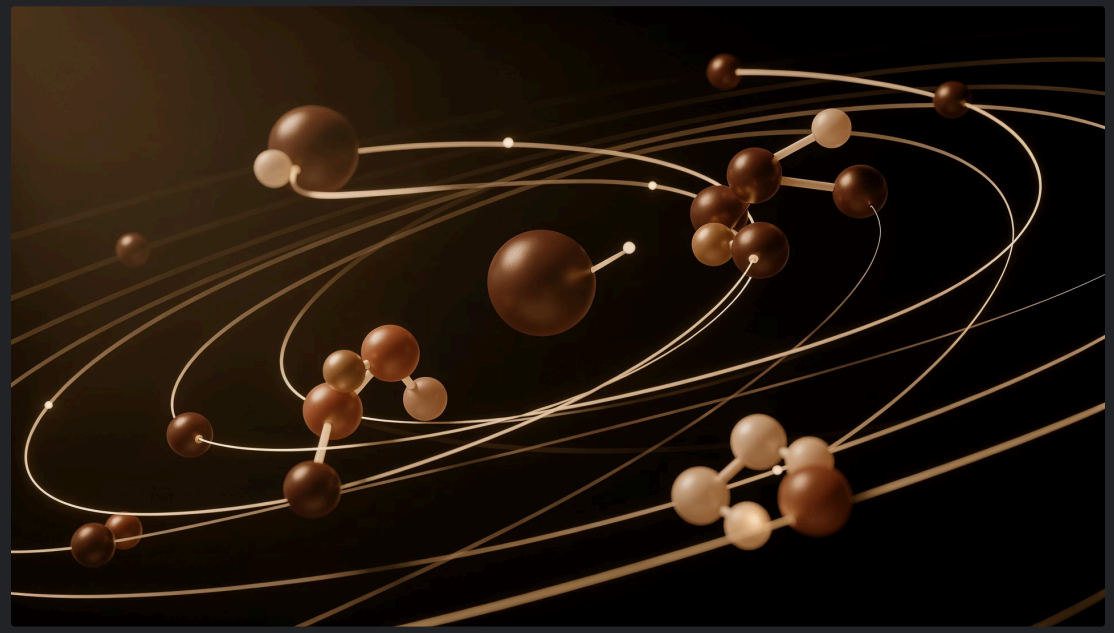
Bu güvenilirlik, reaksiyonların belirli bir gayeye hizmet edecek şekilde yönlendirilebilmesini sağlar

Yerleştirilmiş Nizam

Cansız atomların bu derece öngörülebilir ve işlevsel bir düzen içinde hareket etmesi, maddeye yerleştirilmiş bir nizamın varlığını açıkça ortaya koyar

Failiyetin Doğru Tanımı

Literatürde yaygınlaşmış "nükleofil saldırdı", "ayrılan grup gitmek istedi" veya "molekül en kararlı hali seçti" gibi ifadeler, cansız maddeye irade atfeden bir dil kullanır



Bilinç Yoktur

Tosil klorür veya alkol moleküllerinin bilinci, iradesi veya seçim yapma yetisi yoktur

Gerçek Açıklama

"Sterik engel saldırıyı önledi" ifadesi, aslında Pauli dışlama ilkesi ve elektrostatik itmenin bir sonucudur

Yasalara Tabi Hareket

Atomlar "karar vermez"; onlar, üzerlerine konulmuş olan yasalara — elektromanyetizma, termodinamik — tabi olarak hareket ederler

Yasalar Fail Değil, Kural Koyucu Bir Kaynağın İzleridir

Doğa yasaları, bir olayın *nasıl* gerçekleştiğinin tanımıdır; olayı gerçekleştiren fail değildir

Yerleştirilmiş İlişki

"İyi ayrılan gruplar zayıf bazlardır" ilkesi, maddenin doğasına yerleştirilmiş bir ilişkinin tespitidir

Materyalist Yaklaşımın Sınırı

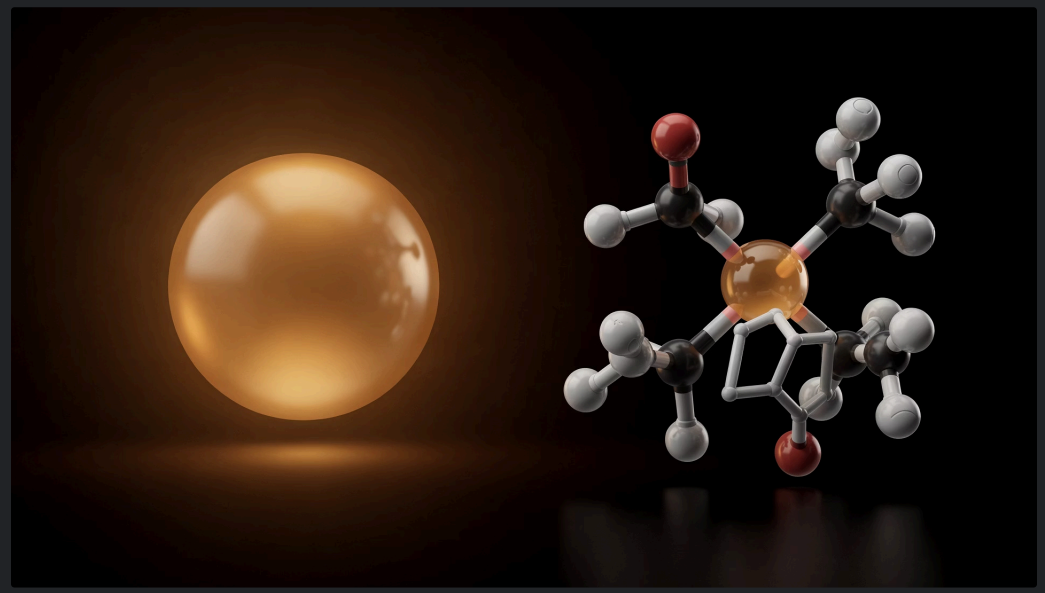
Materyalist yaklaşım, "bu olay fizik yasaları nedeniyle oldu" diyerek açıklamayı sonlandırdığında, yasaların kaynağını ve bu yasaların neden sürekli ve tutarlı biçimde işlediğini açıklama dışı bırakmaktadır

Düzenin Kaynağı

Tosilat iyonunun rezonans kararlılığı, atom altı parçacıkların belirli bir düzen içinde bir araya getirilmesinin sonucudur — bu düzeni "doğa" denen soyut bir kavrama atfetmek açıklayıcı değil, öteleyicidir

Hammadde ile Sanat Arasındaki Fark

Tosilasyon süreci, "hammadde" ile "sanat eseri" arasındaki farkı somut olarak ortaya koymaktadır



Hammadde

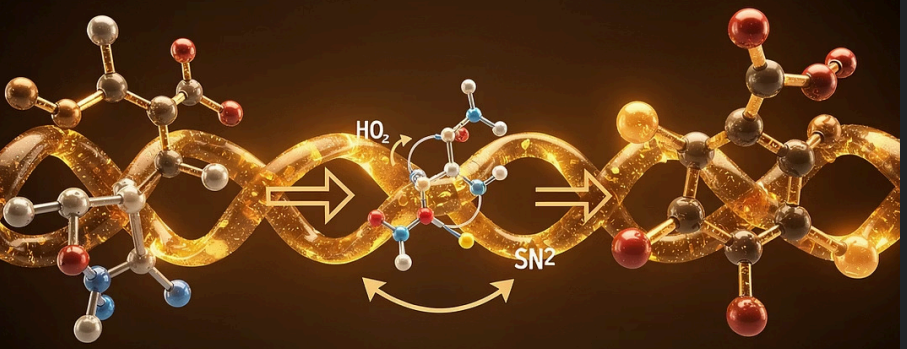
Tek başına bir kükürt atomu, bir hidroksil grubunu aktive edemez; atomlar ayrı ayrı bu fonksiyona sahip değildir

Sanat Eseri

Alkil tosilat molekülü (R–OTs), bileşenlerinin toplamından daha fazla özellik sergiler — kristal yapısı, çözünürlüğü ve spesifik reaktivitesi, atomların *dizilişinden* kaynaklanır

Önceden Belirlenmiş Potansiyel

Tosilat molekülünün halojenür ile reaksiyona girme potansiyeli, madde var edilmeden önce belirlenmiş bir potansiyel olarak yasalarda mevcuttur; kimyacı bu potansiyeli keşfeder, yaratmaz



Sentez: Tosilasyon ve Alkil Halojenür Oluşumunun Bütünsel Görünümü

İki aşamalı bu dönüşüm — **tosilasyon ardından SN2** — birbiriyle uyumlu, birbirini tamamlayan sayısız faktörün eş zamanlı işleyişini zorunlu kılar

Tamamlayıcı Faktörler

Oksijenin nükleofilliği, kükürdün elektrofilliği ve sülfonat anyonunun rezonans kararlılığı birbirini tamamlar

Gayeye Hizmet Eden Yapı

Stereokimyasal inversiyon için gerekli olan hassas orbital geometrisi, bu düzenin yalnızca mekanik bir sonucu değil; belirli bir gayeye — örneğin kiral bir ilacın sentezine — hizmet edecek biçimde kurulmuş bir yapının göstergesidir

Davet

Bu reaksiyon zincirinin detaylı analizi, sebepler zincirini aydınlatarak okuyanı, bu zarif kimyayı mümkün kılan yasaların kaynağı üzerinde düşünmeye davet eder